



**Universidad  
Zaragoza**

**Trabajo fin de grado:**

## **Últimas tendencias en el tratamiento del cáncer de próstata**

*Recent trends in management of prostate  
cancer*

**Alumno: José Manuel Ballesta Fuentes**

**Tutora: Dra. Esther Millán Cebrián**

**Tutora ponente: Dra. Araceli Hernández Vitoria**

**Facultad de Medicina 2016**

## INDICE:

RESUMEN .....	4
1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO DEL TRABAJO .....	4
2. MÉTODO .....	5
3. ASPECTOS GENERALES .....	5
3.1. Anatomía de la próstata .....	5
3.2. Características generales del cáncer de próstata .....	6
4. FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA .....	6
5. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA .....	7
5.1. Clasificación TNM .....	7
5.2. Grado histopatológico .....	8
5.3. Clasificación según el estadio clínico o patológico .....	9
5.4. Clasificación según el riesgo .....	10
6. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA .....	10
6.1. Tratamiento diferido .....	10
6.1.1. Actitud expectante .....	10
6.1.2. Vigilancia activa .....	11
6.2. Prostatectomía radical .....	11
6.3. Tratamiento hormonal .....	11
6.3.1. Castración quirúrgica .....	12
6.3.2. Estrógenos .....	12
6.3.3. Agonista de LHRH .....	13

6.3.4. Antagonistas de LHR.....	13
6.3.5 Antiandrógenos .....	13
6.4 Radioterapia .....	13
6.4.1 Braquiterapia .....	16
6.4.1.1 Criterios de inclusión/exclusión de pacientes para tratamiento braquiterápico..	16
6.4.1.2 Procedimiento y técnica de la BT .....	17
6.4.1.3 Ventajas de la BT.....	21
6.4.1.4 Braquiterapia de baja tasa de dosis LDR .....	22
6.4.1.5 Braquiterapia de alta tasa de dosis HDR .....	26
7. CONCLUSIONES .....	31
8. REFERENCIAS .....	32

## RESUMEN

El cáncer de próstata es el segundo cáncer en frecuencia en los hombres y un gran problema de salud a nivel mundial. Durante el paso de los años han ido apareciendo distintos tipos de tratamiento para este tipo de cáncer con el objetivo de aumentar la supervivencia con las menores complicaciones posibles. En estos últimos años la braquiterapia ha ido adquiriendo importancia para el tratamiento de este tipo de cáncer, ya sea en forma de baja tasa de dosis (LDR) o de alta tasa de dosis (HDR), en combinación con otras técnicas de tratamiento.

Actualmente se está empezando a utilizar la braquiterapia en forma de monoterapia ya que se están obteniendo unos resultados muy prometedores, superando dichos resultados a los de otras técnicas de tratamiento, sin embargo, la monoterapia con HDR es una técnica nueva que no presenta un periodo largo de seguimiento, por lo que, aunque los resultados son excelentes, todavía no se puede afirmar que esta terapia sea superior al resto.

Palabras clave: Cáncer de próstata, Radioterapia, Braquiterapia HDR, Braquiterapia LDR

### **Abstract:**

Cancer prostate is the second kind of cancer which frequently affect mans and it is a major health problem worldwide. Several kinds of treatments have been created over the years, in order to increase the survival of humans with the least complications as possible. In the last years, brachytherapy technique is becoming more and more important to the treatment of this kind of cancer. This technique should be applicated as LDR (Low Dose Rate) or HDR (High Dose Rate) combined with other treatment techniques.

Nowadays, brachytherapy technique is used as monotherapy due to his promising results which overcome the efficacy of others. However, monotherapy used as HDR is a recent technique and it does not present a long period of tracking. That is why, we must not claim that this therapy is better than others, despite of his excellent results.

Keywords: prostate cancer, radiotherapy, brachytherapy HDR, brachytherapy LDR

## 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO DEL TRABAJO

El cáncer de próstata es uno de los principales problemas de salud de la población masculina ya que es uno de los cánceres que presentan mayor incidencia. En los últimos años se están produciendo avances en el tratamiento del cáncer de próstata ya que se están incorporando nuevas técnicas de tratamiento. En este trabajo nos hemos propuesto realizar una breve exposición de algunos aspectos generales de este tipo de cáncer, así como analizar las tendencias actuales para su tratamiento, en particular técnicas que utilizan radiaciones ionizantes (Radioterapia), siendo las más novedosas las de braquiterapia que además se han implantado en los hospitales públicos de nuestra Comunidad autónoma, Aragón.

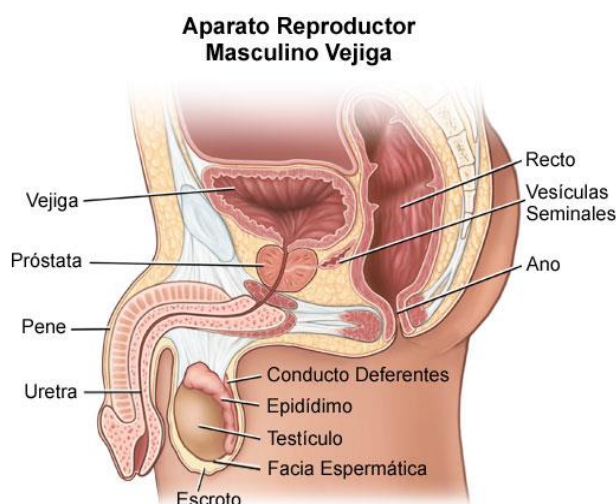
## 2. MÉTODO

El método empleado para la realización de este trabajo ha sido fundamentalmente la revisión bibliográfica actualizada, si bien se ha completado mediante la observación “in situ” de las aplicaciones prácticas de las técnicas más novedosas de Braquiterapia en el Hospital Clínico “Lozano Blesa” y en el Hospital Universitario “Miguel Servet” de Zaragoza. Hemos realizado también el seguimiento de la historia clínica de uno de los pacientes tratados en lo que respecta a los aspectos de clasificación e idoneidad del tratamiento seleccionado.

## 3. ASPECTOS GENERALES

### *3.1. Anatomía de la próstata <sup>1</sup>*

La próstata está situada en la pelvis, rodeada por el recto, la vejiga, los complejos periprostáticos y la vena dorsal, así como los paquetes neurovasculares que se encargan de la función eréctil, y el esfínter urinario, que controla de manera pasiva el flujo de orina. La próstata está compuesta de glándulas tubuloalveolares ramificadas dispuestas en lobulillos y rodeadas por un estroma. La unidad acinar comprende un compartimento epitelial compuesto de células epiteliales, basales y neuroendocrinas, y un compartimento de estroma que incluye fibroblastos y células de músculo de fibra lisa. Las células epiteliales producen el antígeno prostático específico (PSA, “Prostate Specific Antigen”) y fosfatasa ácida prostática (PAP, “Prostatic Acid Phosphatase”). Tanto las células epiteliales como las células del estroma presentan receptores de andrógenos y dependen de estas hormonas para su proliferación.



### ***3.2. Características generales del cáncer de próstata***

El cáncer es uno de los problemas sanitarios con mayor importancia en nuestro medio, hablando tanto en términos de morbilidad como de impacto social, económico y también sobre la calidad de vida, afectando a una de cada tres personas a lo largo de su vida.

El cáncer de próstata es uno de los principales problemas de salud de la población masculina, siendo en Europa la neoplasia sólida más frecuente, presentando una incidencia de 214 casos por cada 1000 varones, superando de esta forma al cáncer colorrectal y al de pulmón.

Su frecuencia aumenta con la edad: el 90% casos se diagnostican a partir de los 65 años. Por consiguiente, el cáncer de próstata es un problema mayor en los países desarrollados, ya que cuentan con una mayor proporción de varones ancianos.<sup>2,3</sup>

La etiología no está muy clara, aunque se sabe que tiene relación con exposiciones ambientales, estilos de vida, antecedentes familiares y factores genéticos.

El cáncer de próstata es diagnosticado cada vez más debido a la generalización del cribado con PSA (antígeno prostático específico) y también porque la esperanza de vida ha aumentado en los últimos años. En los países occidentales, la mortalidad por cáncer de próstata ha descendido, pero este descenso no parece que se le atribuya al cribado con el PSA sino a la mejora en los tratamientos. Esto se debe a que el PSA se encuentra elevado tanto en el cáncer de próstata como en la hiperplasia benigna de próstata o en la prostatitis. Cuando los niveles de PSA se encuentran entre 4-10 ng/ml existe un considerable solapamiento entre estas enfermedades, así mismo, un PSA inferior a 4 ng/ml no nos garantiza la ausencia de cáncer de próstata.

La detección de PSA es un procedimiento caro y poco efectivo, y no permite distinguir entre 2 tipos de cáncer de próstata, el que produce mortalidad y el que no. Sí que es verdad, que el cribado detecta más cánceres de próstata y en estadios más precoces, pero no tienen un impacto sobre la mortalidad. Por otro lado, los riesgos que se asocian al cribado son importantes teniendo en cuenta que muchas personas con un PSA elevado nunca hubieran desarrollado síntomas ni complicaciones por el cáncer a lo largo de su vida.<sup>4</sup>

## **4. FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA**

El cáncer de próstata afecta a 1 de cada 7 hombres.

Tenemos varios factores que pueden influir en el riesgo, entre los cuales podemos destacar:

- **Edad:** A mayor edad es más probable el diagnóstico de cáncer de próstata. A pesar de que aproximadamente sólo 1 de cada 10,000 hombres de menos de 40 años será diagnosticado, la tasa se ve aumentada a 1 de cada 38 para los 40 a 59 años de edad, y a 1 de cada 15 para los 60 a 69 años de edad.
- **Raza:** La raza afroamericana tiene más probabilidades de padecer cáncer de próstata en comparación con los hombres caucásicos. Inversamente, los hombres asiáticos que viven en Asia tienen el riesgo más bajo.

- **Antecedentes familiares y genética familiar<sup>2</sup>:** Si una persona tiene un familiar de primer grado con cáncer de próstata tiene el doble de probabilidades de padecer la enfermedad. Este riesgo aumenta entre 5 y 11 veces si presentan dos o más familiares de primer grado.
- **Lugar donde se vive <sup>2</sup>:** Por ejemplo, para los hombres que viven en los EEUU el riesgo de padecer cáncer de próstata es del 17%. Sin embargo, para aquellos que viven en la China rural, dicho riesgo es del 2%. No obstante, cuando una persona de raza asiática emigra a la cultura occidental, su riesgo se ve aumentado. Los hombres que viven en ciudades al norte de los 40 grados de latitud (al norte de Filadelfia, PA, Columbus, OH, y Provo, UT, por ejemplo) son los que tienen mayor riesgo de morir de cáncer de próstata de entre todos los hombres de los Estados Unidos. Este efecto parece estar mediado por la luz solar inadecuada durante tres meses del año, lo cual reduce los niveles de vitamina D. Estos datos nos indican por tanto que hay factores exógenos que influirían. Entre estos factores podríamos encontrar algunos tales como el consumo de alimentos, el modelo de conducta sexual, el consumo de alcohol, la exposición a radiación ultravioleta y la exposición laboral, que pueden tener importancia etológica.

## 5. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA <sup>3</sup>

Existen distintas formas de clasificar al paciente con cáncer de próstata: según la extensión del tumor (TNM), el grado histopatológico (Gleason), su estadio clínico o histopatológico, o su riesgo.

### 5.1. Clasificación TNM

#### T: Tumor primario

- Tx No se puede evaluar el tumor primario.
- T0 No hay evidencia de tumor primario.
- T1 Tumor no evidente clínicamente, no palpable ni visible mediante técnicas de imagen.
  - T1a Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión menor o igual al 5% del tejido resecado.
  - T1b Tumor detectado como hallazgo fortuito en una extensión mayor del 5% del tejido resecado.
  - T1c Tumor identificado mediante punción biopsica (por ejemplo, a consecuencia de un PSA elevado).
- T2 Tumor limitado en la próstata.
  - T2a El tumor abarca la mitad de un lóbulo o menos.
  - T2b El tumor abarca más de la mitad de un lóbulo, pero no ambos lóbulos.
  - T2c El tumor afecta a ambos lóbulos.
- T3 Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática.

- T3a Extensión extracapsular unilateral o bilateral.
- T3b Tumor que invade la/s vesícula/s seminal/es.
- T4 Tumor fijo que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pélvica.

**N: Ganglios linfáticos regionales.**

- Nx No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- N0 No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
- N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

**M: Metástasis a distancia**

- Mx No se pueden evaluar las metástasis a distancia.
- M0 No hay metástasis a distancia.
- M1 Metástasis a distancia.
- M1a Ganglio/s linfático/s no regionales.
- M1b Hueso/s.
- M1c Otra/s localización/es.

**5.2. Grado histopatológico**

El sistema propuesto por Gleason<sup>3</sup> es reconocido internacionalmente; Consiste en el análisis por parte de un anatomopatólogo, de tejido prostático obtenido por biopsia. El resultado es un índice de anormalidad media del tejido, que puede adoptar valores entre 2 y 10. La clasificación según Gleason es la siguiente:

- Gx No se puede evaluar el grado de diferenciación.
- G1 Bien diferenciado (anaplasia débil): Gleason 2-4.
- G2 Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada): Gleason 5-6.
- G3-4 Pobremente diferenciado/indiferenciado (marcada anaplasia): Gleason 7-10.



### ***5.3. Clasificación según el estadio clínico o patológico***<sup>3</sup>

En el cáncer de próstata, la fase en la que se encuentra el paciente se define de forma clínica (estadio que se sospecha antes de extraer la próstata, teniendo en cuenta la información clínica y analítica de la que se dispone en ese momento, que puede ser inexacta o incompleta: cT1 a cT4) o *patológica* (estadio que se define a partir de la información que proporciona el análisis de la pieza quirúrgica extraída con la prostatectomía radical: pT1 a pT4). Existen diferentes definiciones de estas fases. Por ejemplo, muchos estudios hablan de cáncer de próstata *avanzado* para referirse de manera global a los que tienen afectación localmente avanzada o diseminada. En este trabajo se utilizan las siguientes definiciones:

#### **Cáncer de próstata localizado**

Un paciente presenta cáncer de próstata localizado si presenta un adenocarcinoma de próstata sin extensión fuera de la cápsula prostática (pT1-pT2), sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0).

Se corresponde con un estadio cT1–cT2, N0–Nx, M0–Mx.

#### **Cáncer de próstata localmente avanzado**

El paciente con cáncer de próstata localmente avanzado es aquel que presenta un adenocarcinoma de próstata con invasión extracapsular (pT3a) o de vesículas seminales (pT3b), sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0).

Se corresponde con un estadio cT3, N0–Nx, M0–Mx.

#### **Cáncer de próstata en progresión bioquímica**

El paciente con cáncer de próstata en progresión bioquímica es aquel que, tras haber recibido un tratamiento primario con intención curativa, tiene un aumento del PSA (antígeno específico de la próstata) definido como “recidiva bioquímica”.

#### **Cáncer de próstata diseminado**

Un paciente con cáncer de próstata diseminado es aquel que presenta un adenocarcinoma de próstata con invasión linfática (N1) y/o con metástasis (M1) y/o un tumor primario fijo que invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales (pT4).

Se corresponde con un estadio N1 o M1 o cT4.

#### ***5.4. Clasificación según el riesgo***

El estadio clínico TNM es insuficiente para establecer el tratamiento más adecuado en pacientes con cáncer de próstata localizado.

Los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en estadios clínicos localizado o localmente avanzado pueden encuadrarse en subgrupos de riesgo o pronóstico en función de los factores de riesgo conocidos, fundamentalmente PSA y Gleason.

En este trabajo recogemos la clasificación de D'Amico:

- Bajo riesgo: cT1–cT2a y Gleason  $<7$  y PSA  $\leq 10$  ng/ml.
- Riesgo intermedio: cT2b o Gleason = 7 o (PSA  $>10$  y  $\leq 20$  ng/ml).
- Alto riesgo: cT2c o PSA  $>20$  ng/ml o Gleason  $>7$ .

## **6. TRATAMIENTO DEL CANCER DE PROSTATA**

El tratamiento del cáncer de próstata es cada vez más complejo ya que tenemos diversas opciones terapéuticas disponibles con una eficacia oncológica equivalente, pero que tienen efectos secundarios relacionados significativamente diferentes.

A continuación, vamos a describir cada uno de ellos.

### ***6.1. Tratamiento diferido <sup>2</sup>***

La incidencia de cáncer de próstata localizado y bien diferenciado es cada vez mayor, principalmente detectado por cribado mediante el PSA. Para reducir el riesgo de un tratamiento excesivo en este grupo de pacientes, podemos llevar a cabo dos tipos de tratamiento conservador que son 'actitud expectante' y 'vigilancia activa'. <sup>2</sup>

#### ***6.1.1. Actitud expectante***

Consiste en “esperar y ver” (“*watchful waiting WW*”), es decir, no hacer nada hasta que aparezca progresión de la enfermedad o aparezcan síntomas, momento en el que podemos plantear la aplicación de un tratamiento paliativo.

La actitud expectante se utiliza en aquellos pacientes en los que el cáncer de próstata progresa lentamente y cuando se diagnostica en varones ancianos en los que existe una incidencia alta de

comorbilidad y una elevada mortalidad. La actitud expectante puede considerarse cuando queremos tratar a pacientes que presentan un cáncer de próstata localizado y una esperanza de vida limitada, o bien, en ancianos con cánceres menos agresivos.

### ***6.1.2. Vigilancia activa***

Aquí se opta por no hacer nada hasta que la agresividad del tumor aumente, momento en el que se inicia un tratamiento con intención curativa, pero en la actualidad sólo disponemos de datos no definitivos de ensayos clínicos aleatorizados con un seguimiento < 10 años.

## ***6.2. Prostatectomía radical <sup>2</sup>***

Como se ha comentado anteriormente, existen diversas opciones terapéuticas para el cáncer de próstata, una de ellas es el tratamiento quirúrgico.

La prostatectomía radical consiste en la extirpación de toda la próstata, así mismo, también se lleva a cabo la resección de ambas vesículas seminales y tejido adyacente con el fin de obtener un borde negativo. En ocasiones se puede llevar a cabo una linfadenectomía pélvica bilateral. En varones que presentan cáncer de próstata localizado y una esperanza de vida mayor a 10 años el objetivo de este procedimiento es el de erradicar la enfermedad intentando mantener la continencia y la potencia sexual.

No existe un umbral de edad para llevar a cabo la prostatectomía radical y no debemos descartar este procedimiento teniendo en cuenta únicamente la edad. La estimación de la esperanza de vida es muy importante a la hora de asesorar un paciente sobre la cirugía.

Tenemos 4 modalidades para llevar a cabo la prostatectomía radical:

- Prostatectomía radical retropúbica.
- Prostatectomía perineal.
- Prostatectomía radical laparoscópica mínimamente invasiva.
- Prostatectomía radical con asistencia robótica.

El abordaje retropúbico se realiza con más frecuencia que la prostatectomía perineal ya que permite la evaluación simultánea de los ganglios pélvicos.

## ***6.3. Tratamiento hormonal <sup>2</sup>***

Los andrógenos se originan en su mayor parte en los testículos (un 90 % aproximadamente), de forma que el 10% restante se originan en la glándula suprarrenal.

Los andrógenos estimulan el crecimiento, la función y la proliferación de las células prostáticas, así mismo, la testosterona produce crecimiento y perpetuación de las células tumorales. La testosterona se encuentra regulada por el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, de forma que el

hipotálamo genera la hormona LHRH, que estimula la hipófisis para que libere LH y FSH siendo la LH la que estimula las células de Leyding para que produzcan testosterona.

Cuando las células prostáticas no reciben la estimulación androgénica, se produce la apoptosis, de forma que cualquier tratamiento que produzca una suspensión en la actividad androgénica recibirá el nombre de tratamiento de privación androgénica.

Este tratamiento se puede llevar a cabo mediante la castración quirúrgica o médica, ya sea mediante la extirpación de los testículos o suprimiendo los andrógenos de manera continua mediante análogos de las hormonas que producen la liberación de gonadotropinas.

El tratamiento hormonal se puede utilizar en aquellos pacientes en los que el tumor se ha extendido a zonas lejanas, como, por ejemplo, hueso o hígado. En estos estadios la enfermedad está muy avanzada y es incurable, pero se ha visto que se consiguen grandes remisiones con hormonoterapia<sup>5</sup>.

También se puede utilizar antes de la radioterapia o de la cirugía para intentar reducir el tamaño tumoral. En el caso de la radioterapia sí que se ha demostrado que tiene utilidad mientras que con la cirugía existen discrepancias. Por lo tanto, según el tipo de cáncer que tenga el paciente, se va a poder beneficiar sumando la terapia hormonal a otra terapia<sup>5,6</sup>.

Con el tiempo, el tumor progresa y pueden utilizarse otras alternativas endocrinas de segunda línea como son los antiandrógenos, estrógenos o corticoides<sup>5</sup>.

#### **6.3.1. Castración quirúrgica**

La castración quirúrgica es el método de referencia en el tratamiento de privación androgénica.

Al eliminar los andrógenos procedentes de los testículos se induce a un estado de hipogonadismo al descender de forma considerable la concentración de testosterona, sin embargo, a pesar de esto sigue persistiendo una cantidad muy baja de testosterona que es lo que se conoce como “concentración de castración”.

El proceso es una orquiectomía bilateral mediante una técnica subcapsular conservando el epidídimo y la túnica albugínea. Este proceso es irreversible y no permite un tratamiento intermitente.

#### **6.3.2. Estrógenos**

Los estrógenos presentan diversas acciones:

- Inactivación de los andrógenos.
- Citotoxicidad directa sobre el epitelio prostático.
- Regulación a la baja de la secreción de LHRH.
- Inhibición directa de la función de las células de Leyding.

El dietilestilbestrol es el estrógeno que más se ha utilizado clásicamente en el tratamiento hormonal. El gran problema, viene a la hora de evaluar los efectos secundarios, pues aun con bajas dosis, el

dietilestibestrol presenta efectos cardiovasculares adversos. Es por ello que se necesitan más datos para poder utilizar estrógenos en la práctica clínica como opción terapéutica de primera línea habitual.

### **6.3.3. Agonistas de LHRH**

Son análogos sintéticos de LHRH y estimulan a los receptores hipofisarios de LHRH, de forma, que producen un aumento en la liberación de LH y FSH lo que provoca una elevación de la testosterona. Todo esto conduce con el tiempo una regulación a la baja de los receptores para la LHRH, produciendo una disminución de LH y FSH y como consecuencia una disminución de la testosterona. Hoy en día son el tratamiento de referencia hormonal.

### **6.3.4. Antagonistas de LHRH**

Estos se unen de manera inmediata y competitiva a los receptores de LHRH en la hipófisis produciendo un descenso de LH y FSH y testosterona. Los efectos secundarios han limitado la realización de estudios clínicos por lo que sus ventajas con respecto a los agonistas de LHRH no han quedado demostradas.

### **6.3.5. Antiandrógenos**

Los antiandrógenos compiten por el receptor de la célula prostática con la testosterona y la DHT, de forma que favorecen la apoptosis e inhibe el crecimiento de cáncer de próstata. Los antiandrógenos se dividen en esteroideos y no esteroideos.

Los antiandrógenos no esteroideos solo compiten por el receptor mientras que los antiandrógenos esteroideos tienen propiedades progestágenas, inhiben la liberación de gonadotropinas (LH y FSH) y suprimen la actividad suprarrenal.

## **6.4. Radioterapia<sup>2</sup>**

Según el “National Institute of Health”<sup>7</sup> en el cáncer de próstata localizado, la radioterapia externa obtiene los mismos resultados que la cirugía en cuanto a supervivencia a largo plazo, y ofrece la misma calidad de vida que la cirugía.

La radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D) es el método de referencia siendo la radioterapia modulada por intensidad (RTMI) la que está ganando terreno en los últimos años ya que es una forma mejorada de la radioterapia conformada tridimensional.

La elección del tratamiento tras evaluar la extensión tumoral, debe basarse en una estrategia multidisciplinar teniendo en cuenta lo siguiente:

- Clasificación TNM.
- Puntuación de Gleason.
- Valor basal del PSA.
- Edad del paciente.

- Esperanza de vida, calidad de vida y enfermedades coexistentes.
- Clasificación de los factores pronósticos de d'Arnico.

La terapia más eficaz para un paciente con cáncer de próstata localizado no está clara, así mismo, la elección del tratamiento en el paciente depende por un lado del juicio medico individual, de las preferencias del paciente y de la disponibilidad de recursos.

La radioterapia es un método de tratamiento efectivo en aquellos pacientes con cáncer de próstata en estadio temprano, y se utiliza como terapia en aproximadamente 1/3 de estos pacientes ya que los diagnósticos tempranos junto con los avances tecnológicos han dado lugar a una mejora en los resultados<sup>7</sup>. También es útil en aquellos pacientes en los que el tumor se ha extendido a tejidos vecinos (T3) en los que la cirugía no se considera viable, o como tratamiento paliativo en aquellos que presentan complicaciones como el dolor producido por las metástasis óseas.

Las técnicas de radioterapia incluyen:

- Radioterapia externa (RTE). En esta técnica la fuente de radiación está fuera del paciente. Suelen utilizarse Rayos X de alta energía.
- Braquiterapia (BT), donde la fuente de radiación, normalmente fotones emitidos por un isótopo radiactivo, se implanta dentro del volumen a tratar del paciente. Según las características del isótopo utilizado se puede realizar BT de alta o de baja tasa de dosis que se describirán más adelante.

El objetivo de la radioterapia consiste en dar una dosis de radiación ionizante al tumor de manera precisa intentando que los tejidos de alrededor reciban una dosis mínima.

A la hora de planificar el tratamiento con radioterapia habrá que tener en cuenta el volumen y la distribución de la masa tumoral, pero también aquellos órganos próximos al volumen de tratamiento más sensibles a la radiación para evitar en lo posible el efecto nocivo de la radiación, siendo el aparato gastrointestinal y el genitourinario los que pueden tener secuelas más importantes. A pesar de esto, la radioterapia parece presentar ciertas ventajas sobre la cirugía ya que raramente producen incontinencia e impotencia sexual, aunque pueda presentar efectos adversos dependientes del tipo de radioterapia utilizado.

Así la braquiterapia suele producir una molestia con enrojecimiento y hematoma en la zona del periné tras la realización del implante que suele desaparecer a los 7-10 días. En los primeros días podemos encontrarnos también con alteraciones urinarias, escozor, o dificultad en el vaciado de la vejiga los cuales desaparecerán entre el primer mes y el tercero tras el implante. La impotencia sexual depende de la edad y de la situación previa del paciente ya que durante los dos primeros años hay un porcentaje elevado de pacientes que la conservan, pero con el paso del tiempo este porcentaje desciende de forma poco predecible.

Respecto a la radioterapia externa, el paciente presenta astenia, aunque esto es habitual en el tratamiento con radiaciones, irritación de la piel (aunque con las técnicas actuales es raro), sensación de ardor y escozor durante la micción y polaquiuria. También puede presentar proctitis radical en la cual, el recto se inflama pudiendo producir sangrado, molestias y dolor con la deposición. Todos estos síntomas pueden aparecer durante la segunda o tercera semana de tratamiento y suelen ser transitorios desapareciendo en unas semanas.<sup>5</sup>

Aunque la radioterapia es una opción para el tratamiento de enfermedad localizada, la mejor medida de erradicación total del tumor es incierta. El éxito de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de próstata se mide por la ausencia de progresión local en el examen físico, de biopsia positiva, de metástasis a distancia o de muerte relacionada con el cáncer.

El nivel de PSA en el suero antes del tratamiento es de importancia pronóstica y generalmente también se utiliza para evaluar el resultado final tras el tratamiento realizado con radioterapia. Aquella persona en la cual no ha habido un aumento de los niveles de PSA tras el tratamiento se puede considerar sin evidencia de enfermedad.<sup>8</sup>

El tratamiento que recibe cada paciente dependerá del grupo de riesgo en el que se incluya, y suele decidirse según criterios basados en estudios realizados en diferentes centros de referencia, aunque no pueden considerarse de uso generalizado.

En diversos estudios realizados con terapia combinada<sup>9,10,11</sup> muestran mejores resultados comparados con la prostatectomía radical, sobre todo cuando nos centramos en el subgrupo de pacientes de alto riesgo con un Gleason entre 8-10, presentando una tasa libre de recidiva bioquímica del 77,3 % a los 7 años superior a la descrita para la prostatectomía radical que se encuentran entre un 10-39%.

En la tabla 1 se muestran distintos grupos de riesgo y los resultados obtenidos según el tipo de tratamiento radioterápico utilizado<sup>12</sup>:

GRUPO DE RIESGO	TIPO DE RT	DOSIS DE RT	HT	SLFB
<b>BAJO RIESGO</b>				
- Kupelian <sup>02</sup>	RTE	>72 Gy	NO	85% (8 años)
- Pollack <sup>02</sup>	RTE	70 Gy	NO	75% (6 años)
- Zapatero <sup>05</sup>	RTE	≥72 Gy	NO	96% (5 años)
- Vora <sup>07</sup>	IMRT	75.6 Gy	NO	91.5% (5 años)
- Martínez <sup>09</sup>	HDR	38 Gy (4 impl)	NO	91% (5 años)
- Prada <sup>10</sup>	BT LDR	144 Gy	NO	92% (10 años)
- Zelefsky <sup>10</sup>	BT LDR	144 Gy	NO	96% (5 años)
- González <sup>11</sup>	IMRT	81 Gy	NO	89% (7 años)
- González <sup>11</sup>	RTE	> 72 Gy	NO	90% (5 años)
<b>RIESGO INTERMEDIO</b>				
- Laverdière <sup>04</sup>	RTE	70 Gy	NO	56% (5 años)
		70 Gy	SÍ (5 meses)	76% (5 años)
- Zapatero <sup>05</sup>	RTE	≥72 Gy	SÍ (4-6 meses)	94% (5 años)
- Vora <sup>07</sup>	IMRT	75.6 Gy	NO	79% (5 años)
- Vassil <sup>10</sup>	BT LDR	144 Gy	NO	89.7% (5 años)
- Stock <sup>10</sup>	BT LDR	144 Gy	SÍ	92% (8 años)
- Prada <sup>10</sup>	BT LDR	144 Gy	NO	84% (10 años)
- Lawton <sup>12</sup>	RTE+LDR	45+108 Gy	SÍ (27%)	82% (8 años)
<b>ALTO RIESGO</b>				
- Bolla <sup>07</sup>	RTE	66 Gy	SÍ (3 años)	76% (5 años)
- Hanks <sup>03</sup>	RTE	70 Gy	SÍ (28 meses)	72% (8 años)
- Zapatero <sup>05</sup>	RTE	≥72 Gy	SÍ (2 años)	84% (5 años)
- Vora <sup>07</sup>	IMRT	75.6 Gy	SÍ	90.5% (5 años)
- Prada <sup>12</sup>	RTE+HDR	46 +23 Gy (2 impl)	SÍ (69% ptes)	78% (10 años)
- González <sup>13</sup>	RTE	> 74 Gy	SÍ (2-3 años)	65.5% (8 años)

**Tabla 1. RTE: radioterapia externa; IMRT: radioterapia de intensidad modulada; BT: braquiterapia; LDR: braquiterapia de baja tasa de dosis; HDR: braquiterapia de alta tasa de dosis; Gy: Gray; HT: hormonoterapia; SLFB: supervivencia libre de fracaso bioquímico.**

En el caso de tratamientos con radiaciones ionizantes, es preciso además, tener en cuenta aspectos de Protección Radiológica (PR), tanto en lo relativo a justificación y optimización del tratamiento que afecta tanto al paciente como a los trabajadores y público, como en limitación de dosis de radiación para los trabajadores (personal profesionalmente expuesto) y público.

Tanto las instalaciones como el personal de los servicios de Radioterapia están preparados para este tipo de tratamientos de cualquier localización, y en el caso de la próstata que nos ocupa será preciso tener en cuenta algunas particularidades sobre todo en el caso de BT de baja tasa que comentaremos más adelante.

A continuación, pasamos a describir la técnica de Braquiterapia, ya que, como se ha comentado, tiende a ser el tipo de tratamiento más novedoso, tanto en forma combinada como en monoterapia según los casos.

### ***6.4.1. Braquiterapia***

La braquiterapia es una modalidad de tratamiento radioterápico donde los isótopos radioactivos son implantados en la zona donde se requiere el tratamiento, es decir, colocación de los isótopos en el interior del órgano afecto por el proceso tumoral, por lo que de forma precisa se deberá colocar las fuentes de radiación en el lugar donde se encuentra el tumor. La BT se puede utilizar sola o en combinación con otras terapias como la quimioterapia, la cirugía o la radioterapia externa<sup>13,14</sup>.

La BT, a diferencia de otras técnicas, se puede completar en un menor tiempo, de forma, que, por un lado, reduce la probabilidad de que las células cancerosas sobrevivan o crezcan en los intervalos que hay entre cada dosis de radioterapia, y, por otro lado, el paciente lleva a cabo menos visitas a la unidad de tratamiento, de forma que esto hace que sea accesible y conveniente para muchos pacientes pues mejoran bastante su calidad de vida<sup>13</sup>.

#### ***6.4.1.1. Criterios de inclusión/exclusión de pacientes para tratamiento braquiterápico***<sup>13</sup>

Criterios de inclusión:

- Cualquier Gleason, preferible igual o inferior a 6.
- Cualquier PSA, preferible igual o inferior a 10 ng/ml.
- Sin enfermedad metastásica.
- Ausencia de lóbulo medio prostático.
- Volumen prostático inferior a 60 cc. Si presenta un volumen prostático superior a 60 cc, tenemos la posibilidad de, por medio de la hormonoterapia, intentar reducir ese volumen y reevaluarlo a los 3-6 meses.
- La cantidad de cilindros afectados deben ser inferior al 60%.
- Se recomienda que el estadio se encuentre entre T1c y T2a-b.



Criterios de exclusión:

- El paciente presenta enfermedad metastásica.
- RTU previa hace menos de 6 meses.
- S. obstructivo siendo IPSS superior o igual a 12.
- Tener una esperanza de vida inferior a 5 años.
- Infiltración del esfínter externo o cuello de la vejiga.
- Interferencia del arco púbico.
- Distancia entre recto y próstata inferior a 5mm.
- Contraindicación anestésica.
- Imposibilidad de adoptar posición de litotomía.

Con estas premisas y a modo de resumen podría decirse que la mayoría de las publicaciones coinciden en los siguientes criterios para la indicación de tratamiento de un paciente con cáncer de próstata:

- Los pacientes de bajo riesgo, si bien existen varias opciones de tratamiento (BT en monoterapia, BT más terapia hormonal, BT mas RTE) son especialmente adecuados para utilizar BT en forma de monoterapia, con el fin de mejorar el control del cáncer y reducir al mínimo la morbilidad<sup>11</sup>.  
Como confirmación práctica, en el Hospital Clínico Lozano Blesa hicimos un seguimiento de la historia clínica de un paciente de 66 años, que presentaba cáncer de próstata en estadio T2a y con un Gleason de 6. Al ser considerado paciente que podía encuadrarse en las indicaciones de tratamiento con monoterapia HDR, se le ofreció esta posibilidad. El tratamiento se realizó en dos fracciones recibiendo una dosis de 13.5 Gy por fracción.
- Para los pacientes de riesgo intermedio, generalmente para aquellos que presentan un Gleason de 7, PSA 10 o estadio T2b, la mayoría de investigadores proponen la terapia hormonal neoadyuvante con una duración aproximadamente de 3 meses, seguida de RTE con o sin BT<sup>11</sup>, aunque alguna selección de pacientes de riesgo intermedio con factores de buen pronóstico podrían ser candidatos a BT en monoterapia.
- En los pacientes de alto riesgo está indicado sólo RTE o bien BT en combinación con RTE.

Según las características del isótopo radiactivo utilizado pueden distinguirse dos tipos de braquiterapia:

- Braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR).
- Braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR).

#### ***6.4.1.2. Procedimiento y técnica de la BT***

Para llevar a cabo este proceso, se requiere una colaboración multidisciplinar entre los servicios de Urología, Medicina Nuclear, Anatomía patológica, Radioterapia oncológica, Física, Radiología, Oncología Médica y Anestesia.

Todos los pacientes deben de tener una historia clínica completa, analítica completa (incluyendo el PSA), una exploración física, una biopsia con estudio anatomopatológico y un estudio de su estadiaje<sup>15</sup> que condicionan la idoneidad de este tipo de tratamiento.

Ya que se trata de implantar las fuentes de radiación en la próstata, el procedimiento se lleva a cabo en el quirófano con el paciente bajo anestesia general o epidural y en posición de litotomía.

Actualmente, el método más utilizado es el del implante por vía perineal con apoyo ecográfico, de forma que el proceso es guiado por ecografía transrectal siendo necesaria una sonda biplanar para la obtención de imágenes sagitales, como se muestra en la Figura 1. Para el movimiento de la sonda se utiliza un estabilizador.

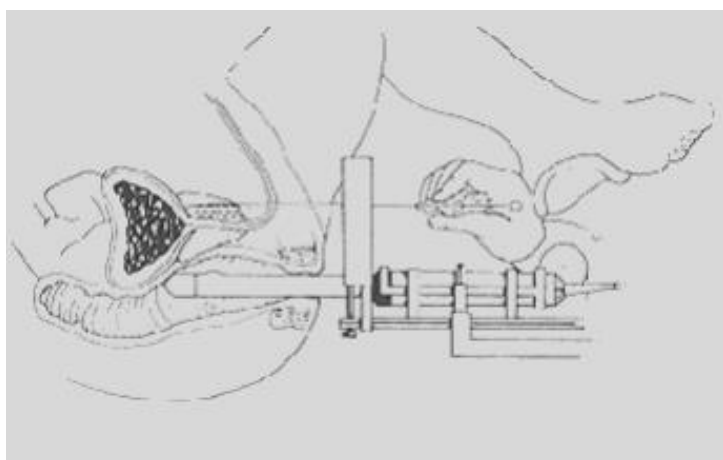


Figura 1. Esquema del método de implante para el tratamiento con BT  
(Imagen obtenida de sergas.es)

Una vez lavada la zona con suero y povidona se introduce en el recto el transductor del ecógrafo, que va suministrando imágenes de la zona a irradiar y permite realizar:

- Estudio del volumen prostático:

Se realiza a partir de las imágenes transversales y seriadas de la próstata almacenadas en un ordenador, que servirá también, para planificar la distribución de dosis de radiación en el volumen. Este primer paso es fundamental<sup>16</sup>.

Suelen obtenerse imágenes de la próstata cada 0,5 cm de la base al ápex, identificando a la vez el recto y la uretra, para la cual utilizamos una sonda urinaria (Figura 2).



Figura 2. Obtención de imágenes ecográficas.

Una vez tomadas las imágenes de la próstata, estas son transferidas a un ordenador, y por medio de un programa de cálculo se reconstruye una imagen tridimensional de la glándula prostática y de los órganos de interés, permitiendo de este modo poder diseñar correctamente el implante y conocer donde se deben implantar exactamente las fuentes de radiación (Figura 3).

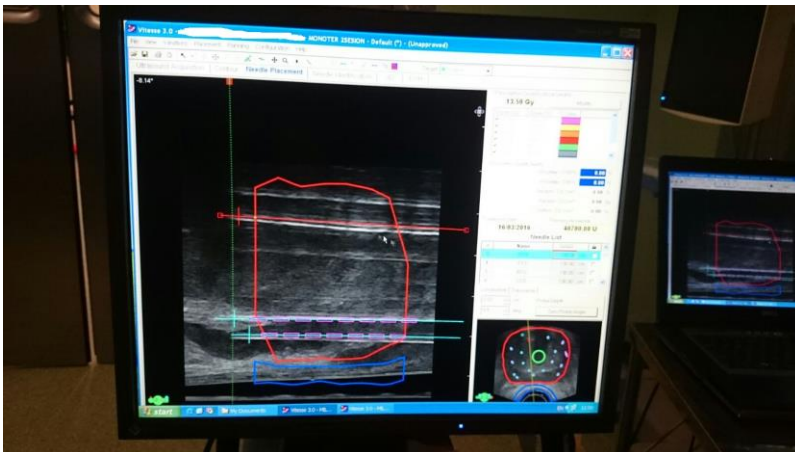


Figura 3. Imagen donde puede verse la posición de las agujas implantadas.

- Colocación de agujas o catéteres por donde se introducirán las fuentes de radiación<sup>13,16</sup>.

Es importante que a la hora de colocar las agujas se cubra adecuadamente el volumen prostático, ya que, si la inserción es insuficiente, se crearan puntos fríos imposibles de cubrir con la dosis adecuada. En el recorrido de cada aguja se fijan ya posibles posiciones de colocación de las fuentes de radiación.

Las agujas se introducen con ayuda de una plantilla que permite su identificación precisa según un código establecido de letras y números (Figura 4).



Figura 4. Detalle de la plantilla que sirve de guía para la localización precisa de las agujas.

- Planificación dosimétrica:

El sistema de planificación existente en el ordenador, a partir de los datos dosimétricos del isótopo que va a utilizarse, es capaz de calcular la distribución de dosis de radiación correspondiente a la posición de las fuentes que se ha previsto.

El sistema es interactivo y permite modificar la posición de las fuentes de forma que se obtenga la dosis prescrita dentro de la glándula y dosis bajas alrededor de la misma protegiendo de esta forma a vejiga, uretra y recto que son los órganos críticos vecinos y cuya posición relativa varía para cada paciente (Figura 5).



Figura 5. Proceso de planificación una vez implantadas las agujas para determinar la posición que deberán ocupar las fuentes de radiación.

Una vez conseguida la distribución de dosis idónea, se procede a fijar la posición de las agujas y a realizar el implante de las fuentes de radiación en las posiciones que han quedado fijadas (Figura 6).

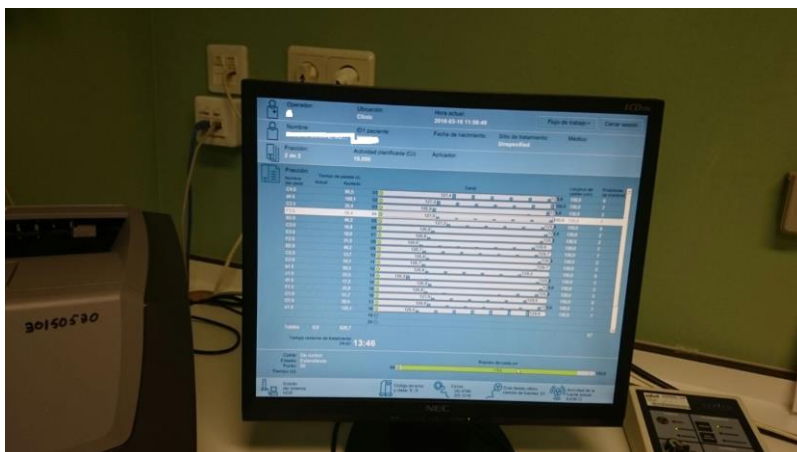


Figura 6. Esquema de posición de las agujas en el sistema de planificación de tratamientos.

El proceso se puede llevar a cabo bien realizando una planificación previa (preplaning) y realizando el implante con posterioridad, o bien en tiempo real, combinando en un único procedimiento la planificación y la administración. Así se elimina la necesidad de una visita inicial para la planificación, lo cual es más cómodo tanto para el paciente como para el personal sanitario.

El implante propiamente dicho difiere según el tipo de BT que va a realizarse como veremos más adelante.

- Controles periódicos<sup>16</sup>:

Suelen realizarse controles posteriores al tratamiento cada 3 meses durante 5 años para vigilar la enfermedad.

#### **6.4.1.3. Ventajas de la BT <sup>13</sup>**

La braquiterapia presenta una serie de ventajas con respecto a la radioterapia externa entre las cuales encontramos:

- Con la colocación de los catéteres irradiamos de forma localizada tanto la capsula prostática como los tejidos periprostáticos en aquellos casos en los que se requiera.
- Seguridad de que durante el proceso la glándula no se va a mover en relación a la posición de la fuente o fuentes de radiación, cosa que no ocurre con la RTE, ya que, en ésta sí que existe el riesgo de que la próstata se movilice durante el proceso, ya sea por movimiento intrínseco o por las variaciones en los órganos adyacentes como la vejiga o recto.
- Permite predefinir la posición de la fuente o fuentes de radiación de forma que puede ajustarse mejor la dosis en el área de enfermedad y en los órganos de riesgo.

- Requiere menor tiempo y menos sesiones de tratamiento de forma que mejora la calidad de vida del paciente.
- Permite aumentar la dosis en la zona donde se quiere irradiar mientras que los tejidos y órganos críticos (como recto o vejiga) reciban menos dosis ya que las variaciones de dosis de este tipo de fuentes son muy grandes en pocos milímetros.

Pasamos a describir brevemente las particularidades de los dos tipos de BT más utilizados.

#### **6.4.1.4. Braquiterapia de baja tasa de dosis o LDR <sup>13</sup>**

Este tipo de braquiterapia se denomina de baja tasa porque se utilizan isótopos radiactivos que emiten una dosis de radiación por unidad de tiempo de 0,2 a 2 Gy/ hora.

Esta técnica se utiliza en el hospital Miguel Servet de Zaragoza.

El isótopo radioactivo más utilizado es el <sup>125</sup>I, el cual presenta un periodo de semidesintegración de 59,6 días. También se puede utilizar <sup>103</sup>Pd. No se han demostrado diferencias significativas en los resultados del tratamiento entre ambos isótopos.

En la LDR, se implantan de forma permanente tantas fuentes radiactivas como se haya calculado en el proceso de planificación y en las posiciones previstas. Generalmente a esta técnica se le llama “terapia con semillas”, ya que las fuentes de radiación se encuentran selladas en “semillas” o “bolitas”. Las semillas pueden estar sueltas o en unidad de tiras y se cargan en los catéteres o agujas según el plan previo. En la Figura 7 se muestra un ejemplo del tamaño relativo de estas semillas.



Figura 7. Tamaño relativo de las semillas utilizadas para implantes de LDR (Diámetro de la moneda 19.05 mm)

Conforme se introducen las fuentes se puede verificar donde han quedado realmente dichas agujas lo que permite replanificar si fuera preciso para asegurar una correcta distribución de dosis.

Para finalizar, se realiza un estudio de comprobación para ver que todas las semillas que hemos implantado están colocadas correctamente y no hay ninguna en uretra o la vejiga, si en su caso, existieran semillas en uretra o vejiga se procedería a su retirada.

El tipo de semilla que se utilice puede afectar tanto a la dosis como a los resultados clínicos obtenidos a largo plazo. La utilización del sistema robotizado de carga diferida de semillas sueltas ha mejorado tanto la precisión como la distribución de dichas semillas. Así mismo, el sistema de semillas sueltas ha logrado una mejor cobertura de dosis tanto inicial como a largo plazo comparándolo con el sistema de cadenas de semillas que son administradas de manera manual, de forma que se obtienen mejores resultados.

A las 4-6 semanas de haber sido introducidas las semillas se lleva a cabo el “postplanning”, para lo cual, se realizan imágenes de TC que son transferidas al planificador con el fin de ver donde se encuentran distribuidas las semillas en la próstata y ver la cobertura de estas para la dosis prescrita<sup>12,13</sup>.

En unos estudios llevados a cabo en Europa y en EEUU (referenciados en la Tabla 2, tomada de <https://www.brachyacademy.com/wp-content/uploads/2014/05/888.00173ES-MKT01-White-Paper-Prostate.pdf>) se ha visto que la braquiterapia con LDR presenta unos índices de supervivencia libre de recaída bioquímica similares a la cirugía a los 5-7 años en pacientes de bajo riesgo.

Así mismo, un análisis de pacientes emparejados tratados en una misma institución, demostró que, en grupos de pacientes idóneos para este tipo de tratamiento, aquellos con implante de semillas presentan unos índices de supervivencia libre de recaída bioquímica superiores a los 7 años con respecto a la radioterapia externa.

En la misma tabla se hace referencia a otro estudio realizado con 481 pacientes de bajo riesgo, donde la respuesta al tratamiento con LDR de <sup>125</sup>I es excelente en un periodo de seguimiento de más de 10 años, hallándose índices de supervivencia libre de recaída bioquímica en el 91% como monoterapia o combinada con terapia de ablación androgénica.



Referencia	Seguimiento (años)	Grupo de riesgo	N.º de pacientes	Régimen de tratamiento	Supervivencia libre de recaída bioquímica (%)
<sup>26</sup> Grimm, 2001	10	Bajo/ Intermedio	116	BT	87
<sup>26</sup> Ragde, 1997	7	Bajo/ Intermedio	122	BT	89
<sup>23</sup> Khaksar, 2006	5	Bajo	146	BT ± H <sup>a</sup>	96
		Intermedio	111	BT ± H <sup>a</sup>	89
<sup>23</sup> Sharkey, 2005	-	Bajo	452	BT ± H	90
		Intermedio	211	BT ± H	89
<sup>29</sup> Potters, 2005	12	Bajo	481	BT ± H <sup>a</sup>	91
		Intermedio	554	BT ± EBRT ± H	80
<sup>21</sup> Potters, 2002	5	Bajo	40	BT ± H	93
		Bajo	38	BT + EBRT ± H	88
		Intermedio	191	BT ± H	80
		Intermedio	174	BT + EBRT ± H	85
<sup>23</sup> Merrick, 2005	8	Bajo	122	BT	97
		Bajo	91	BT + H	100
		Intermedio	48	BT	95
		Intermedio	98	BT + EBRT	99
<sup>28</sup> Critz, 2004	10	Bajo	726	BT + EBRT	93
		Intermedio	447	BT + EBRT	80
<sup>24</sup> Sylvester, 2007	15	Bajo	59	BT + EBRT	86
		Intermedio	50	BT + EBRT	80

**Tabla 2.** Índices de bRFS tras la braquiterapia LDR en pacientes de riesgo bajo e intermedio

<sup>a</sup>69 (47%) pacientes de riesgo bajo y 92 (83%) de riesgo intermedio recibieron terapia hormonal

<sup>b</sup>19 pacientes (4%) también recibieron EBRT (BT + EBRT, n = 11; BT + EBRT + H, n = 8)

BT: braquiterapia LDR; EBRT: radioterapia de haces externos; H: terapia hormonal adyuvante/neoadyuvante; +: combinación usada para todos los pacientes; ±: combinación usada para algunos pacientes

## Posibles alteraciones post tratamiento con LDR

Una vez realizado este tratamiento, puede presentar alteraciones urinarias, digestivas o sexuales.  
12,13,14

Alteraciones urinarias:

- 2/3 de los pacientes presentan urgencia miccional y aumento de la frecuencia, así como disminución del calibre miccional.
- Pueden presentar retención urinaria tras el tratamiento.
- La braquiterapia con LDR puede provocar una leve estenosis por cicatrización a nivel de la uretra, provocando escozor y polaquiuria. Esto se soluciona con una cistoscopia o con el paso de una sonda urinaria.

Alteraciones digestivas:

- Aumento del número de deposiciones tras el implante, esto desaparecerá al poco tiempo.



- Pueden presentar también pequeñas rectorragias.
- Evitar maniobras que puedan ser agresivas para el recto ya que pueden provocar úlceras rectales o fístulas.

Finalmente, a nivel de la función sexual encontramos que este tratamiento preserva la función eréctil en un gran porcentaje de pacientes.

Desde el punto de vista de PR, los pacientes que reciben esta terapia, radiactivamente hablando, son pacientes que no presentan riesgo de contaminación, ya que, lo que se implanta en estos pacientes son fuentes encapsuladas. El riesgo para el personal sanitario es bajo también, dada la baja energía de los fotones que emiten las fuentes.

Únicamente, el personal que maneja las fuentes durante la calibración, la preparación de las mismas, y la inserción, debe seguir técnicas básicas de radioprotección.

Como posible riesgo puede darse que alguna de las fuentes por cualquier motivo se encontrara fuera del paciente como por ejemplo en las sábanas de la cama, de tal forma, que, si esto ocurre, se debe actuar conforme al plan de emergencia establecido. Así mismo, avisar a la familia y al paciente de los problemas como la pérdida de la semilla por orina y darles las instrucciones correctas de cómo deben actuar durante determinado periodo de tiempo tras el implante.<sup>17,18</sup>

### **Controles periódicos<sup>16</sup>**

Se precisan controles mensuales durante los 3 primeros meses y posteriormente cada 3 meses durante los próximos 5 años para vigilar la enfermedad y ver donde se encuentran ubicadas las semillas. Para ello podemos utilizar la TC y mediante la determinación del PSA sanguíneo (Figura 8).



Figura 8. Imagen de TC para el control de un implante de semillas en BT LDR.

#### 6.4.1.5. Braquiterapia de alta tasa de dosis HDR <sup>13</sup>

Esta técnica se utiliza en el hospital Lozano Blesa de Zaragoza.

Para este tipo de tratamientos, el paciente será trasladado del quirófano a una sala blindada donde se encuentra el equipo de tratamiento (Figura 9).



Figura 9. Traslado del paciente y equipo de tratamiento de BT de alta tasa de dosis.

La BT de HDR es una modalidad que utiliza fuentes de <sup>192</sup>Iridio, presentando un periodo de semidesintegración de 73,83 días.

Esta terapia se denomina de alta tasa de dosis porque la fuente de radiación que se utiliza administra una elevada dosis de radiación por intervalo tiempo (más de 12 Gy a la hora). La fuente utilizada durante el proceso no permanece en el paciente, sino que son temporales y se aplica con equipos automáticos con un contenedor blindado. Se colocan tantas sondas de transferencia (Figura 10) como agujas se han implantado en el paciente. Estas sondas comunican cada canal del equipo de tratamiento con las agujas implantadas en el paciente y es por donde saldrá la fuente radiactiva para posicionarse en las localizaciones planificadas. Este proceso de tratamiento se realiza mediante un sistema monitorizado el cual no funciona, a menos, que, estén cerradas las puertas de la sala.

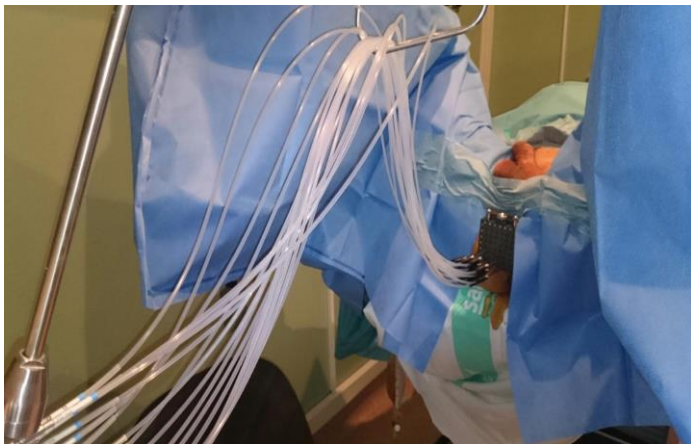


Figura 10. Sondas de transferencia.

Durante el proceso de planificación se ha calculado el tiempo que debe permanecer la fuente en cada posición de parada a lo largo de cada aguja, de forma que la fuente va saliendo de forma ordenada por cada sonda a las correspondientes posiciones y retornando a la unidad de tratamiento al finalizar<sup>12</sup>. Así, el paciente cuando abandona esta sala de tratamiento, no emite ningún tipo de radiación.<sup>17,18</sup>

Ventajas de esta técnica a nivel práctico respecto a otras técnicas de BT:

- Al finalizar el tratamiento, la fuente radiactiva vuelve a la unidad de tratamiento de forma que el paciente no lleva ninguna fuente radiactiva y no puede irradiar a otras personas.
- El proceso se realiza en una habitación plomada donde el paciente se encuentra aislado vigilado por una cámara.
- El tratamiento, en general, es ambulatorio, si bien en algunos casos en que se prevén varias sesiones seguidas el paciente permanece ingresado hasta completarlas.
- El proceso dura minutos.
- El número de aplicaciones suele ser reducido, aunque depende de la patología que padezca el paciente.
- La fuente radiactiva es la misma para todos los pacientes ya que siempre se inserta en un aplicador colocado previamente en el paciente, sin que tenga contacto directo con él.
- A la hora de planificar el tratamiento se utilizan técnicas de optimización para adaptar la dosis que se administra al área que se quiere irradiar y a los órganos de riesgo modificando los puntos en los que la fuente va a detenerse en su trayectoria. Con esto conseguimos adaptar la dosis a la anatomía de cada paciente.

La BT con HDR ha ido ganando impulso en los últimos años. Históricamente se introdujo para complementar la radioterapia externa, teniendo en cuenta que la terapia con HDR utiliza altas dosis de radiación con el objetivo de mejorar el control sobre el tumor sin que se vea aumentado el riesgo de lesión a los órganos circundantes sanos.

Los tratamientos con HDR comenzaron en los años 80 y los diferentes estudios realizados<sup>13</sup> sirven de base para fijar procedimientos de actuación en cada centro. A continuación resumimos algunos de ellos.

Kovac, en el hospital de Kiel<sup>19</sup> realizó un estudio en el cual casi todos los pacientes tratados presentaban un estadio T2b-T3 y tumores de alto grado. En estos pacientes se utilizó RTE combinadas con braquiterapia HDR a dosis de 15Gy en dos fraccionamientos. Con este tratamiento, a 10 años, el 78% de 171 pacientes se encontraban libre de enfermedad.

En el estudio llevado a cabo por Martínez<sup>20</sup> se incrementó la dosis fracción en el boost desde 5,5-6,5 a 8,25-11,5 Gy. En este grupo, la supervivencia libre de fallo bioquímico a 10 años, era superior al 80%.

En los resultados obtenidos por Demanes et al.<sup>21</sup> la combinación de RTE y HDR mejora los resultados obtenidos con RTE sola, LDR en monoterapia o bien RTE y LDR en combinación. Por otro lado, en el estudio de Galalae et al.<sup>22</sup>, se intentó aumentar la dosis de braquiterapia HDR de forma escalonada con el fin de poder identificar la dosis óptima. La investigación demostró que utilizar unas dosis de 1650 cGy o superior en dos fracciones conduce a los mejores resultados en

cuanto a ausencia de recidiva bioquímica. La combinación de RTE y braquiterapia HDR parece ser bastante bien tolerado por los pacientes<sup>11</sup> (ver Tabla 3).

Autor	Nº pacientes	% de libre recurrencia bioquímica según grupo de riesgo			Años tras diagnóstico
		Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Riesgo alto	
Aström et al. [51]	214	100	100	86	4
Flynn et al. [52]	674	97	92	79	5
Galalae et al. [53]	611	96	88	69	5
Galalae et al. [54]	324	—	85	81	5
Guix et al. [55]	445	—	95	94	5
Izard et al. [56]	165	100	95	67	5
Martinez et al. [57]	207	—	85	75	5
Phan et al. [58]	309	100	100	97	5
Yamada et al. [59]	105	100	98	92	5
Demanes et al. [60]	209	93	82	62	10
Ghilezan et al. [61]	1577	—	88	74	10
Hasan et al. [62]	886	93	92	71	10

Tabla 3. Braquiterapia HDR: Porcentajes de libre recurrencia bioquímica al combinarse con RTE, según el grupo de riesgo en pacientes con cáncer de próstata.

La utilización de HDR como monoterapia presenta unos resultados preliminares y provisionales bastantes prometedores. Sin embargo, hasta la fecha, solo 10 instituciones de todo el mundo han informado de los resultados clínicos obtenidos con monoterapia HDR, teniendo el estudio más largo realizado una mediana de seguimiento de 5,4 años, mientras que la mediana de seguimiento del resto de estudios fue solo de 1-3 años, y muy pocos centros llevan a cabo HDR en monoterapia, ya que por otra parte, requiere madurez técnica en términos de técnica de implante y de la planificación del tratamiento<sup>23</sup>.

La selección de pacientes en este proceso no está aún definida y es objeto de debate, las últimas investigaciones limitaban la monoterapia con HDR a pacientes de bajo e intermedio riesgo. Sin embargo, los informes publicados recientemente en los cuales se ha utilizado un número relativamente alto de pacientes, muestran, tasas excelentes de control bioquímico incluso en aquellos pacientes con un cáncer de próstata de riesgo intermedio y de elevado riesgo.

Los pacientes descartados son aquellos que ya han sido tratados con radioterapia externa, cirugía o resección transuretral.

Igualmente, el protocolo utilizado varía de unos centros a otros, según el estudio que tomen de referencia.

Por otro lado, los beneficios de la terapia neoadyuvante y/ o adyuvante hormonal son controvertidos. Hay estudios que indican que aquellos pacientes con solo una característica de

riesgo intermedio no recibirían hormonoterapia, sin embargo, el resto de pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo sí que recibirían terapia hormonal neoadyuvante durante 6-12 meses.

En cuanto al control bioquímico con PSA, los resultados obtenidos hasta ahora han sido excelentes, aunque ninguno de los estudios tiene un periodo de seguimiento superior a 5 años<sup>23</sup>.

En otros estudios<sup>11</sup>, también se han obtenidos resultados favorables comparándolos con la braquiterapia LDR, y con la combinación de RTE mas braquiterapia HDR, aunque, como se ha comentado anteriormente, el seguimiento de estos pacientes con monoterapia HDR ha sido más corta que para la combinación de HDR con RTE.

La monoterapia con HDR generalmente es bien tolerado por los pacientes, y la tasa y gravedad de los eventos adversos son positivos comparándolos con la braquiterapia LDR intersticial<sup>11</sup>.

En cuanto a ventajas y desventajas de utilizar HDR son:

- El paciente puede permanecer en una sala normal sin necesidad de una sala blindada antes de llevar a cabo el proceso. La irradiación dura unos 30 minutos por fracción y deberán acudir a una sala con unidad HDR.
- La planificación del tratamiento se basa en imágenes obtenidas por TC tras el implante de las agujas o bien mediante la obtención de imágenes ecográficas en el momento de colocación de las agujas. La posición de las fuentes se determina según la anatomía real del paciente. El tiempo en el cual las fuentes deben permanecer en cada posición se calcula con un algoritmo de optimización.
- A diferencia de la radioterapia externa en la que el movimiento del órgano es un problema, en la BT con HDR esto no supone ningún problema ya que el tumor y las fuentes radiactivas se mueven al unísono. Así mismo el tiempo total de tratamiento con monoterapia HDR oscila entre 1-4 días, por lo que es un tiempo significativamente más corto que con radioterapia externa.
- A diferencia de la BT con LDR, las agujas de la BT con HDR se puede colocar a nivel extracapsular, e incluso en las vesículas seminales y / o la vejiga, por lo que, la indicación para tratamiento con HDR como complemento a RTE se puede extender a T3a/b, e incluso algunos tumores T4. Por otro lado, la optimización del tiempo de permanencia hace que se reduzca de forma significativa la dosis ureteral en comparación con la terapia LDR .
- Por cuestiones radiobiológicas de respuesta a la radiación del cáncer de próstata en relación a tejidos circundantes, el hipofraccionamiento suele resultar adecuado. Y precisamente la monoterapia HDR puede maximizar esta ventaja.
- En cuanto a los inconvenientes uno de ellos podría ser el desplazamiento de la aguja del aplicador durante el tratamiento. Sin embargo, esto no sería problema si hay una fracción por implante. Otro inconveniente sería el requisito de la hospitalización y el tener que permanecer en cama durante el periodo que dure el tratamiento.
- Otras desventajas serían el edema y el sangrado producido por la inserción de la aguja, produciendo cambios en la dosimetría de la planificación del tratamiento<sup>23</sup>.

En cuanto a la toxicidad:

- A nivel urinario presenta una toxicidad inferior a otras modalidades de tratamiento y puede ofrecer una reducción de los síntomas aun mayor frente a la braquiterapia LDR.
- A nivel gastrointestinal, la braquiterapia HDR puede reducir aún más los síntomas gastrointestinales frente a los implantes permanentes, también presento unos índices

significativamente menores de dolor rectal agudo en comparación con la braquiterapia LDR.

- A nivel de disfunción sexual, las pruebas presentan unos índices de disfunción eréctil inferiores con la braquiterapia HDR en comparación con la braquiterapia LDR.

En conclusión, la monoterapia con HDR está todavía en evolución, y aun se debe determinar la metodología adecuada y dosis-fraccionamiento adecuados. Las tendencias recientes utilizan un número menor de fracciones y un tratamiento más corto. Muchas instituciones usaban 4 o más fracciones. Sin embargo, investigaciones recientes utilizaron 3 fracciones en 3 implantes (1 fracción por implante), 2 fracciones en un mismo día o incluso una sola fracción de HDR en monoterapia. Con este hipofraccionamiento, se pretende maximizar el efecto terapéutico y al mismo tiempo reducir los inconvenientes de la hospitalización y del desplazamiento de las agujas durante el periodo de tratamiento.

Por último, la monoterapia con HDR es la mejor para controlar el cáncer de próstata sin comprometer la toxicidad, desde la perspectiva tanto de la física de la radiación como de la radiobiología. Por lo tanto, la investigación clínica está justificada (ver Tabla 4).

Referencia	N.º de pacientes	brFS (%)	Supervivencia de causa específica (%)	Control local (%)	Conclusión (año, actuarial)
Demanes, 2007	298	94	100	100	5
Ghilezan, 2006	95	98	100	100	5
Grills, 2004	65	98	-	-	3
Mark, 2007	206	89	-	-	Índice bruto
Rogers, 2006	328	96/89	100	-	3
Yoshioka, 2006	111	100/89	-	100	3

**Tabla 4.** Resultados clínicos tras la braquiterapia HDR como monoterapia para pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo e intermedio

(Adaptado de Pisansky *et al.*, 2008)

Si el paciente es tratado en más de una fracción con HDR, es recomendable realizar controles de la posición de las agujas en la próstata respecto al implante inicial antes de cada fracción, lo cual puede llevarse a cabo por medio de una TC o de un estudio convencional con RX.

## 7. CONCLUSIONES

Los avances que se están produciendo en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, en particular del cáncer de próstata están mejorando sustancialmente la supervivencia de los pacientes.

En este trabajo hemos podido constatar que la braquiterapia ha ido ganando importancia con el paso de los años como alternativa de tratamiento, mostrando estos últimos años especial interés a su utilización en monoterapia.

Diferentes estudios en los que se ha utilizado Radioterapia externa combinada con LDR o HDR han presentado muy buenos resultados comparados con otras técnicas de tratamiento, lo que ha motivado su extensión a gran cantidad de centros hospitalarios.

También se ha empezado a utilizar braquiterapia en forma de monoterapia, sin embargo, la monoterapia con HDR es algo relativamente nuevo, y aunque es una terapia bien tolerada por los pacientes y los resultados son prometedores (al menos en los grupos de riesgo que suele utilizarse), los estudios realizados hasta la fecha no tienen aún un tiempo largo de seguimiento, quedando todavía por delimitar muchos aspectos de los protocolos utilizados, así como observar la evolución de esos pacientes en el tiempo, para poder asegurar con exactitud que esta terapia supera a otras terapias.

Por ello hay pocos centros donde se practique esta técnica, siendo uno de ellos el Hospital Clínico Lozano Blesa que, como se ha comentado con anterioridad, está empezando a utilizar la braquiterapia HDR como monoterapia en los pacientes idóneos para esa técnica.

## 8. REFERENCIAS

<sup>1</sup> Scher Howard I. Enfermedades benignas y malignas de la próstata. En: Longo D.L., Kasper D.L., Jameson J.L., Fauci A.S., Hauser S.L., Loscalzo J., editores. Harrison, principios de medicina interna 18ª edición. México D.F. McGraw-Hill; 2012. pp.796-805.

<sup>2</sup> EAU: European Association of Urology. A. Heidenreich, M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason, V. Matveev, N. Mottet y cols. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. European Association of Urology 2010.

<sup>3</sup> Guíasalud.es. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo junto con Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Septiembre de 2008.

<sup>4</sup> Marzo-Castillejo, M., Nuin-Villanueva, M. and Vela-Vallespín, C. Recomendaciones en contra del cribado de cáncer de próstata con antígeno prostático específico. Atención Primaria, 2012; vol 44(7), pp.377-378.

<sup>5</sup> Fernandez B., Pascual C.,Garcia J.A. El cáncer de próstata en la actualidad. Psicooncología [Internet].2004;1(2-3):181-190.

<sup>6</sup> ASTRO. Radioterapia para el cáncer de próstata. VA: Sociedad estadounidense de oncología radioterápica; 2012.

<sup>7</sup> Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel (no authors listed). NCI Monogr1988;(7):3-6.

<sup>8</sup> Mydlo J.H.,Godec C.J. Prostate Cancer science and clinical practice (libro electrónico]. Londres: Elsevier; 2003.

<sup>9</sup> Stock RG, Ho A, Cesaretti JA, et al. Changing the patterns of failure for high-risk prostate cancer patients by optimizing local control. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.2006;66(2):389–394.

<sup>10</sup> Dattoli M, Wallner K, True L, et al. Long-term prostate cancer control using palladium-103 brachytherapy and external beam radiotherapy in patients with a high likelihood of extracapsular cancer extension. Urology. 2007;69(2):334–337.

<sup>11</sup> Koukourakis G., Kelekis N., Armonis V., Kouloulis V. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. Advances in Urology. 2009; 2009:11. doi: 10.1155/2009/327945.327945.

<sup>12</sup> Grupo URONCOR y grupo de Enfermería SEOR. Cáncer de próstata: definición y tratamiento de radioterapia, prevención y cuidados. Sociedad española de Oncología radioterápica; 2014.

<sup>13</sup> Asociación de Oncología Radioterapia de Aragón [Sitio web].

<sup>14</sup> Prada P.J. Braquiterapia en el cáncer de próstata, la evidencia a día de hoy. Oviedo: Servicio de oncología radioterápica Hospital Universitario Central de Asturias.



<sup>15</sup> Praga Gómez P.J., Juan Rijo G. , Hevía Suarez M. ,Abascal Garcia J.M., Abascal Garcia R. Técnica de planificación intraoperatoria en braquiterapia prostática con implantes permanentes de 125I o 103Pd. Archivos españoles de urología. Diciembre 2002.

<sup>16</sup> López Pardo y Pardo E., Martínez Varela F. ,Atienda Merino G., Mejuto Martínez T. , González-Patiño E.,Gómez Veiga F. Braquiterapia en el cáncer de próstata localizado[internet]. Santiago de Compostela: Servicio Gallego de Salud;2001.

<sup>17</sup> Riesgos radiológicos en instalaciones de braquiterapia. Consejo de seguridad nuclear;2010.

<sup>18</sup> Servicio de Radiofísica. Manual de protección radiológica del área hospitalaria Virgen Macarena. Hospital Universitario Virgen Macarena;2010.

<sup>19</sup> Kovacs G., Wirth B., Bertermann H et al. Prostate preservation by combined external beam and HDR brachytherapy at nodal negative prostate cancer patients- An Intermediate analysis after ten years experience. IJROBP 1996; 36: 198.

<sup>20</sup> Martinez A., Gonzalez J., Stromberg J. Et al. Conformal prostate brachytherapy: initial experience of a phase I/II dose escalating trial. IJROBP 1995; 33: 1019-1027.

<sup>21</sup> Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, Brandt D, Altieri G. High-doserate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2005; 61(5):1306–1316.

<sup>22</sup> Galalae RM, Martinez A, Nuernberg N, et al. Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naove men with localized prostate cancer: is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups? Strahlentherapie and Onkologie. 2006;182(3):135–141.

<sup>23</sup> Yoshioka Y, Suzuki O, Otani Y, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: technique, rationale and perspective. J Contemp Brachytherapy. 2014; 6:91–98.